

Um bom exemplo

BRASIL É REFERÊNCIA MUNDIAL EM IMUNIZAÇÃO E PRODUZ 96% DAS PRINCIPAIS VACINAS DO PROGRAMA FEDERAL

Adenilde Bringel

A história da imunização na Medicina surgiu da observação de que algumas infecções virais atingiam os indivíduos apenas uma vez e, depois, o organismo criava imunidade contra o agente causador da enfermidade. A primeira vacina foi criada em 1798 pelo britânico Edward Jenner para combater a varíola, uma das doenças transmissíveis mais temidas do mundo, cuja taxa de mortalidade ficava entre 10% e 40%. Na época, observou-se que a doença poderia ser evitada introduzindo o líquido extraído de uma crosta de varíola de uma pessoa infectada na pele de indivíduos saudáveis. Apesar de ter pro-

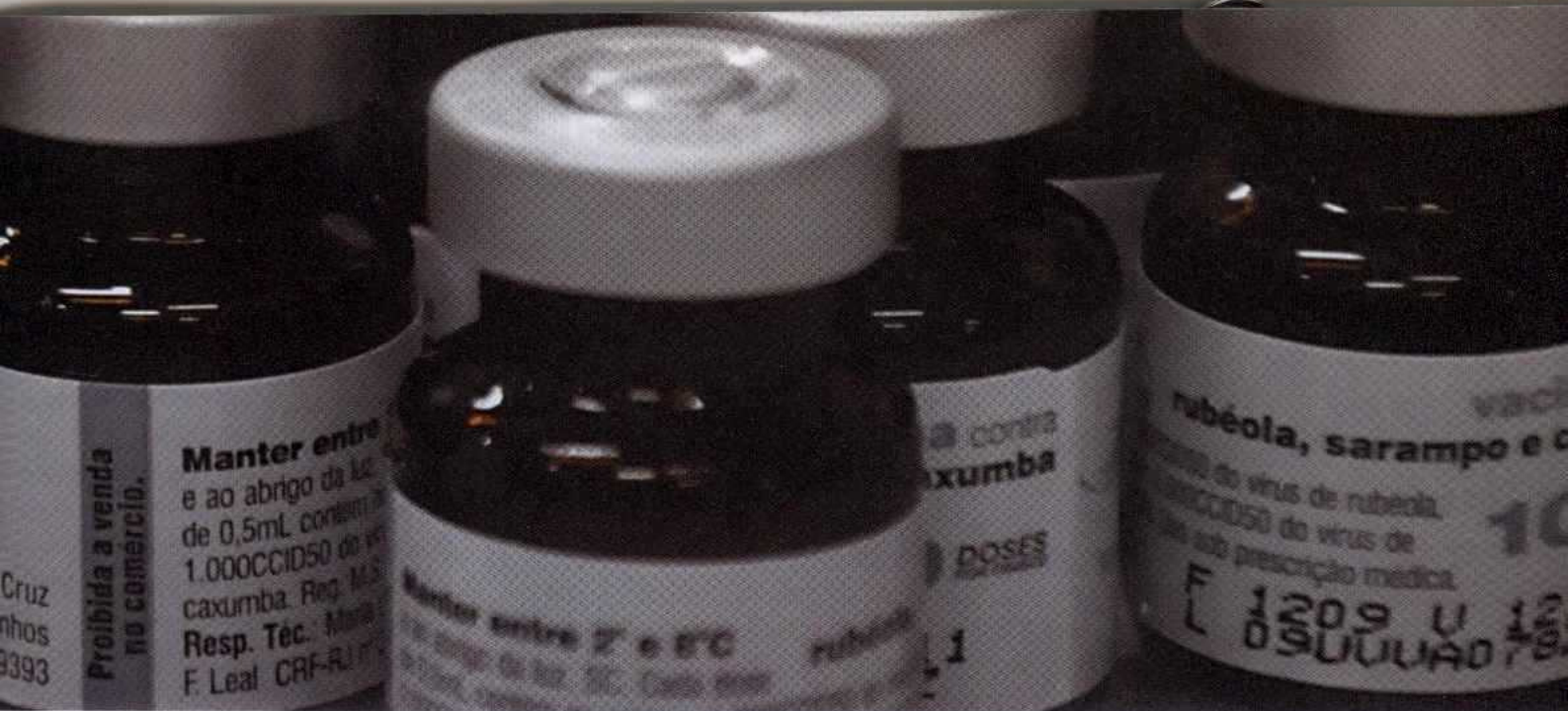
vocado muitas mortes, o método da 'variolação' foi amplamente utilizado, primeiramente na Inglaterra e nos Estados Unidos. Em 1956, com patrocínio da Organização Mundial da Saúde (OMS), foi realizada a primeira imunização em larga escala contra a varíola, com objetivo de erradicar a doença, meta atingida em 1977.

O sucesso da imunização em massa contra a varíola levou a OMS a lançar, em 1974, o Expanded Programme of Immunization (EPI), que incluía seis vacinas: tuberculose (BCG), difteria, tétano, pertussis (coqueluche), poliomielite e sarampo. Mais tarde, a OMS adicionou ao programa a febre amarela e a hepatite B. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde foi estruturado no começo da década de 1970 e, desde então, tem se consolidado como um dos melhores modelos de êxito mundial, devido à gratuidade das vacinas, ao número e à qualidade de imunobiológicos, à logística de distribuição e às altas coberturas vacinais. Graças ao PNI, a

varíola foi erradicada do País em 1973 e a poliomielite em 1994. Além disso, a circulação do sarampo autóctone foi interrompida em 2000. Atualmente, o PNI oferece vacinas contra 22 doenças, como rotavírus, *Influenza*, meningite e pneumonias, além de outras para enfermidades de maior complexidade, oferecidas nos centros de saúde da rede pública de todo o País e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), respectivamente.



CARLA DOMINGUES



Bernardo Portella/Assessoria de Comunicação de Bio-Manguinhos

DESENVOLVIMENTO É COMPLEXO

No século 19, pesquisadores descobriram que as vacinas mais eficazes eram aquelas com resposta mais efetiva do sistema imunológico, que tem de produzir anticorpos contra o agente agressor. Fabricadas com fragmentos, membranas ou partes do agente infeccioso, e até mesmo com o próprio agente atenuado – que são as que possibilitam resposta imune mais eficaz – as vacinas demoram entre 10 e 15 anos para serem desenvolvidas. A complexidade dos estudos envolve amplas pesquisas e parcerias para transferência de tecnologia.

“Os trabalhos de desenvolvimento de vacinas são longos, porque nem todo agente infeccioso induz o indivíduo a uma resposta imunológica que o proteja definitivamente. Há muitas questões científicas a serem resolvidas antes de chegarmos às soluções tecnológicas”, enfatiza o professor doutor Jorge Kalil, diretor do Instituto Butantan, de São Paulo, um dos laboratórios responsáveis pela produção de vacinas para o PNI (leia mais na página 6).

Entre as doenças que desafiam os

cientistas estão a malária, que pode atingir o mesmo indivíduo dezenas de vezes sem que o organismo crie anticorpos contra o agente infeccioso; a aids, pois o vírus HIV se altera e pode ter milhões de variantes; e mesmo a gripe, com muitas variações do vírus *Influenza*. Neste caso, os pesquisadores elegem os três mais prevalentes a cada ano para o desenvolvimento da vacina, oferecida anualmente por meio de campanha nacional ao público, definida pelo Ministério da Saúde conforme situação epidemiológica da doença.



JORGE KALIL

Flávio Benvenuto/Instituto Butantan

Em 2010, o Brasil investiu R\$ 1,274 bilhão para aquisição de imunobiológicos do PNI e, neste ano, a verba deverá ser de R\$ 1,7 bilhão. No ano passado, somente com a campanha de vacinação contra a *Influenza* A (H1N1) foram gastos R\$ 1,43 bilhão. Atualmente, a cobertura vacinal atinge 80% para a vacina contra *Influenza*, 90% para BCG e rotavírus humano, 95% para as demais vacinas do calendário infantil e 100% para a dupla adulto (difteria e tétano) e para a vacina contra febre amarela em áreas com recomendação para a imunização. “As coberturas vacinais estão dentro dos parâmetros preconizados pelo PNI. Para alcançar esses bons resultados, o Ministério da Saúde investe em campanhas de imunização em massa em mais de 34 mil salas de vacinação de rotina, de norte a sul do País, em parceria com as secretarias estaduais e municipais de Saúde, que atuam diretamente na execução das ações de vacinação”, informa a coordenadora do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, Carla Domingues.

Autossuficiência e desafios

O País possui cinco laboratórios produtores que fornecem 96% da demanda de imunobiológicos do PNI. Desse, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz), no Rio de Janeiro, é responsável por 51% e o Instituto Butantan por 29%. “Desde sua criação, há 35 anos, Bio-Manguinhos está engajado no PNI e se dedica a atender o programa, que é estratégico para o governo”, enfatiza Artur Roberto Couto, diretor de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Entre os imunobiológicos produzidos pela unidade estão as vacinas DTP, febre amarela e *Haemophilus influenzae*

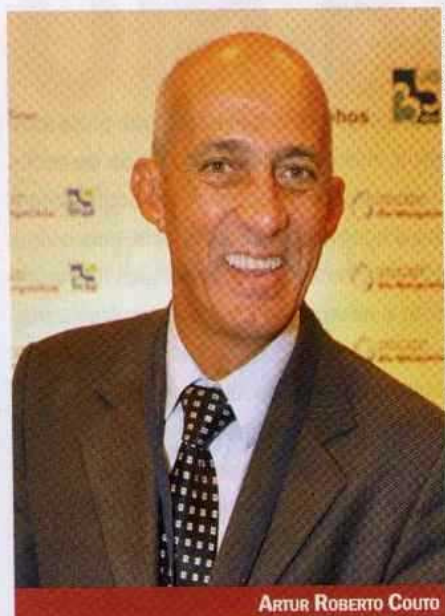
b (Hib) – tetravalente que protege, ao mesmo tempo, contra difteria, tétano, pertussis e infecções graves causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo b (como meningite e pneumonia) –, meningocócica AC, poliomielite e tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), além de fornecer kits de reativos para diagnóstico e biofármacos aos programas do Ministério da Saúde.

Neste ano, Bio-Manguinhos deverá fornecer aproximadamente 190 milhões de doses de vacinas ao programa do governo federal. “Há um trabalho forte de logística para oferecer uma cobertura nacional de vacinação, e um dos nossos desafios é disponibilizar as vacinas e conscientizar cada vez mais a população sobre a importância da imunização”, ressalta o diretor. Para atender à demanda do PNI, a unidade Bio-Manguinhos da Fiocruz investe em um novo Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI), que deverá estar pronto em quatro anos. A unidade também está qualificada pela OMS para fornecer as vacinas febre amarela e meningocócica AC para agências das Nações Unidas. As ações conjuntas englobam, ainda, intercâmbio de experiências e informações, assim como parcerias e cooperação.

Em Bio-Manguinhos, os pesquisado-

res trabalham para desenvolver vacinas contra a dengue, com estudos clínicos previstos para 2013; poliomielite inativada, considerada mais eficaz e segura; heptavalente – hepatite B, difteria-tétano-pertussis, Hib, meningite C conjugada e poliomielite inativada, esta em parceria com o Instituto Butantan e a Fundação Ezequiel Dias (Funed), que deverá estar disponível apenas em 2017. “A heptavalente deverá aumentar a aceitação por parte da população, pois reunirá sete vacinas em uma só”, acredita Artur Roberto Couto. Em janeiro, a unidade da Fiocruz assinou acordo de cooperação com o Centro Fraunhofer para Biotecnologia Molecular e iBio Inc., dos Estados Unidos, para produzir um novo imunizante contra a febre amarela, ainda mais seguro e eficaz, desenvolvido por meio de plataforma vegetal. “Será a primeira vacina no mundo feita a partir de uma planta, sem o uso de vírus atenuado”, informa o diretor, ao acrescentar que os esforços na área acadêmica e na indústria têm se concentrado fortemente na obtenção de vacinas de subunidade recombinante, com menor incidência de efeitos colaterais.

O Instituto Butantan, fundado em 1901 em São Paulo, é responsável pela produção das vacinas tríplice bacteriana (difteria-pertussis-tétano), dupla in-



Bernardo Portella/Assessoria de Comunicação de Bio-Manguinhos

ARTUR ROBERTO COUTO



fantil e adulto (difteria-tétano) e hepatite B recombinante, além da maioria dos soros disponibilizados ao Sistema Único de Saúde (SUS), como antirrábico, antiaracnídeo e antibotulínico. "A vacinação é o ato médico mais perfeito, porque imuniza contra doenças", resume o professor doutor Jorge Kalil, diretor do Butantan, ao informar que o grande desafio atualmente é desenvolver a vacina contra a dengue, que começa a ser testada em humanos neste ano no Brasil para avaliação das fases 1 e 2, que analisam segurança, eficácia e doses necessárias. A vacina do Instituto Butantan é tetravalente e protege contra os quatro sorotipos existentes para a doença. Outras vacinas em desenvolvimento no Butantan são a pentavalente contra o rotavírus, que também tem vários sorotipos; meningite BC, pneumocócica e esquistossomose, estas em parceria com a unidade Bio-Manguinhos/Fiocruz e o Instituto Adolfo Lutz. O professor Jorge Kalil enfatiza que é preciso desenvolver vacinas com valor acessível para que o governo possa ampliar cada vez mais o PNI para a população. Outro grande desafio no Brasil é trabalhar no desenvolvimento de vacinas contra a febre reumática (leia mais na página 10), malária, leishmaniose e esquistossomose.



Divulgação Instituto Butantan

NOVIDADES INTERNACIONAIS

Pesquisadores de várias partes do mundo estão em busca de vacinas que possam combater doenças que ainda desafiam a Medicina. Entre as mais recentes novidades está o anúncio feito em março pelo cientista colombiano Manuel Elkin Patarroyo, que pretende testar uma nova vacina contra a malária em humanos em 2012. A Colfavac, que vem sendo estudada há mais de 30 anos, apresentou eficácia acima de 90% nos testes com macacos. O pesquisador também divulgou a descoberta de princípios químicos que permitirão a criação de novas vacinas sintéticas, com as quais espera que seja possível prevenir doenças como tuberculose, dengue, HPV, hepatite C e hanseníase.

Outra vacina contra a malária está sendo testada pelos pesquisadores brasileiros radicados nos Estados Unidos Ruth e Víctor Nussenzweig, da New York University (NYU), e deverá começar a ser utilizada em 2015. Segundo pesquisa publicada no site do periódico *The Lancet*, em fevereiro, a vacina conseguiu reduzir em 45,8% os riscos de infecção em milhares de crianças na África – país com a maior taxa de mortalidade infantil pela doença do mundo. Cientistas do Exército norte-americano também estão conduzindo testes em seres humanos de uma vacina para a forma mais comum de malária, causada pelo protozoário *Plasmodium vivax*. A vacina, desenvolvida no Instituto de Pesquisa Walter Reed, consiste em uma proteína que estimula o sistema imunológico, ativando as defesas naturais contra a doença. A malária acomete 225 milhões de indivíduos anualmente no mundo, com aproximadamente 1 milhão de mortes.

HIV/AIDS

Cientistas do Centro de Pesquisas de Vacinas do Instituto Nacional de Doenças Alérgicas e Infecciosas dos Estados Unidos encontraram dois potentes anticorpos capazes de bloquear a ação de pelo menos 90% das variantes conhecidas do HIV, evitando que o organismo seja infectado. O resultado do teste, realizado em células humanas cultivadas em laboratório, é promissor para o desenvolvimento de uma vacina e para a melhoria das terapias já existentes. A descoberta foi relatada na revista *Science*.

NOVAS VACINAS

Um recente estudo conduzido por uma equipe da University of Calgary's Faculty of Medicine, no Canadá, descobriu como o alume (sulfato duplo de alumínio e potássio), catalisador do processo imunológico de diversas vacinas, funciona e interage no organismo após a vacinação. Publicado no periódico científico *Nature Medicine*, o achado pretende melhorar a maneira como as vacinas são produzidas, além de abrir possibilidades para a criação de vacinas contra aids e tuberculose.

GRIPE

Cientistas da Universidade de Oxford, na Inglaterra, testaram com sucesso em humanos uma vacina universal contra a gripe, que combateria todas as variações do vírus *Influenza*. A nova vacina ataca proteínas que estão dentro do vírus, exatamente onde ocorrem as mutações do *Influenza*, ao contrário das vacinas atuais, que agem na parte externa e obrigam os cientistas a desenvolver novas vacinas todos os anos. Nos testes com 22 voluntários, a metade que recebeu a vacina não contraiu a gripe quando exposta a uma determinada cepa do vírus H3-N2, isolado há cinco anos.

COCAÍNA

Uma nova vacina, testada nos Estados Unidos e financiada pelo Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (Nida), combinou pedaços de um vírus causador do resfriado e partículas que imitam cocaína, criando um composto que induz o sistema imunológico a combater o princípio da droga antes que chegue ao cérebro. Os pesquisadores, que fizeram os testes em animais de laboratório, acreditam que o mesmo procedimento possa ser promissor para tratar a dependência de cocaína em humanos.

Vacina é eficaz contra HPV

Com mais de 100 tipos diferentes, dos quais uma parte é considerada de alto risco oncogênico, o *Papilomavírus Humano* (HPV) provoca mais de 98% dos tumores de colo de útero, responsáveis por aproximadamente 250 mil mortes por ano no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, um dos líderes mundiais de incidência de HPV, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que a doença provoque mais de 18 mil novos casos anualmente,

com 4,8 mil vítimas fatais. As lesões precursoras atingem mulheres jovens, com risco de desenvolver câncer até atingir seu pico, geralmente entre 45 e 49 anos.

Em neoplasias anogenitais de diferentes populações, os tipos de HPV encontrados com mais frequência são os 16, 18, 31, 33, 45, 51 e 58, embora o HPV 16 seja responsável, isoladamente, por cerca de metade dos casos de câncer de colo de útero em todo o planeta. Entre as formas mais seguras de proteção estão as vacinas profiláticas compostas de VLPs da proteína L1 de HPV 6, 11, 16 e 18 (quadrivalente), que protege contra quatro tipos de HPV, dois associados ao câncer de colo de útero e dois aos casos de condiloma; e 16 e 18 (bivalente), com proteção para dois tipos associados ao câncer, com elevada imunogenicidade e eficácia na prevenção de infecções e doenças causadas pelo vírus. “As vacinas apresentam grau de segurança muito bom, o que lhes assegurou aprovação em centenas de países”, afirma a bióloga Luisa Lina Villa, pesquisadora do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer de São Paulo, da Faculdade de Medicina

da Universidade de São Paulo (FMUSP) e coordenadora do Instituto do HPV da Santa Casa de São Paulo.

A vacina contra o HPV, aprovada para uso no Brasil desde 2006 e que não faz parte do calendário gratuito do Ministério da Saúde, é indicada pela Anvisa para mulheres de 9 a 26 anos de idade e, em maio, o uso foi aprovado também para homens entre 16 e 26 anos, depois que estudo publicado no *The New England Journal of Medicine* demonstrou uma redução de 90% na incidência de verrugas genitais em mais de 4 mil jovens. A Anvisa estuda, ainda, liberar a imunização para mulheres entre 27 e 45 anos. “A vacina será mais eficaz quanto mais precocemente aplicada”, defende o médico coordenador do Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital do Câncer de Barretos, em São Paulo, José Humberto Tavares Guerreiro.

O médico, que coordena um estudo inédito no País, iniciado em 2010 com 500 meninas de escolas públicas e particulares de Barretos, matriculadas nos sexto e sétimo anos do ensino fundamental – com idades entre 11 e 12 anos –



■ RESPONSABILIDADE COMPARTILHADA

Para o presidente da Associação Brasileira de Imunizações (SbIm), Renato Kfoury, depois da água potável, as vacinas se constituem na ação com maior impacto em saúde pública e devem ser cada vez mais oferecidas à população. Para isso, os profissionais da saúde têm papel fundamental, na medida em que podem orientar os pacientes e esclarecer as dúvidas com relação às diferentes vacinas oferecidas no País. O médico lamenta que a sociedade não esteja habituada a usufruir a imunização em outras faixas etárias além da infantil, como jovens, adultos, gestantes, idosos e via-

jantes, e ressalta a importância da vacinação específica para as doenças ocupacionais, das quais os profissionais da saúde fazem parte.

“Houve um grande salto nos últimos 30 anos em imunobiológicos, aliado às políticas públicas que permitiram que várias doenças fossem controladas e erradicadas, mas ainda é necessário ampliar a capacidade de imunização da população e os profissionais da saúde podem ajudar muito nesta tarefa”, acredita. Renato Kfoury conta que a SbIm desenvolve um trabalho neste sentido, mas é preciso que médicos de todas as especialidades se empenhem em orientar os pacien-

tes a tomar vacinas. Além disso, os pediatras devem lembrar aos pais de que a vacina é a forma mais eficaz de prevenir doenças nas crianças, estimulando a adesão cada vez maior ao calendário e às campanhas.

O médico lembra, ainda, que há relatos frequentes na literatura de vírus e bactérias transmitidos por profissionais da saúde para pacientes, o que eleva a responsabilidade dos que atuam na área com relação à própria imunização. Embora não exista uma obrigatoriedade, a NR 32, norma do Ministério do Trabalho e Emprego, destaca a importância da imunização dos profissionais da saúde, contemplada dentro dos progra-

ressalta a importância de imunizar as mulheres contra o HPV, preferencialmente antes do início da vida sexual. O vírus é transmitido principalmente pelo contato sexual. Estatísticas apontam que cerca de 40% das mulheres podem estar infectadas com o HPV, mas, em 90% das vezes, o próprio organismo consegue eliminar o vírus em um prazo de até dois anos. "O problema ocorre nos 10% restantes, que podem desenvolver doenças graves relacionadas com o HPV. Hoje, a forma mais eficaz de proteção é a vacina", assegura o especialista.

O estudo visa demonstrar que a escola pode ter um papel fundamental para a aceitação de vacinas como a HPV, que ainda gera muitas dúvidas entre pais e pediatras. "Os pediatras devem estar atualizados para que tenham condições de orientar bem os pais das meninas sobre a importância dessa proteção precoce. Preconceito gera desinformação e atrapalha muito", reitera José Humberto Tavares Guerreiro. A bióloga Luisa Villa lembra que o HPV também pode causar câncer de ânus, vulva, vagina e pênis, e tumores benignos como verrugas geni-



tais, papilomatose laríngea e tumores da cavidade oral e orofaringe. A vacina quadrivalente contra o HPV deve ser administrada em três doses intramusculares (braço). A segunda dose deve ser aplicada dois meses após a primeira e a terceira dose seis meses depois da primeira. O custo total para as três doses da vacina é de aproximadamente R\$ 1 mil.



JOSÉ HUMBERTO TAVARES GUERREIRO

Divulgação/Assessoria de Imprensa HC Câncer Barretos

mas de prevenção de riscos, que são de responsabilidade dos empregadores. Entre as vacinas indicadas estão hepatite B – três doses e teste para ver se o indivíduo criou imunidade –, *Influenza* (anualmente), tríplice viral (duas doses) e tétano (a cada 10 anos por toda a vida). "O profissional da saúde que seguir corretamente o calendário de vacinação vai proteger a si próprio e aos pacientes, especialmente crianças e idosos, que são mais suscetíveis", acrescenta.

COLETIVO

A imunidade coletiva propiciada quando se vacina boa parte da população é outro

fator de extrema importância, especialmente em um País continental como o Brasil. "Quando vacinamos grande parte da população que transmitiria uma doença já estamos evitando sérios problemas de saúde pública", garante o médico. Apesar da importância da imunização, o especialista adverte para as restrições de indivíduos com imunidade comprometida por doenças como HIV, em tratamento de quimioterapia e transplantados. Esses indivíduos, se receberem vacinas, além de não responderem por causa do imunocomprometimento, podem ter reações graves, especialmente se a vacina for produzida com vírus vivos.



RENATO KFOURI

Incor vai testar vacina contra febre reumática

Desconhecida de grande parte da população, a febre reumática é uma doença autoimune que começa com uma infecção na garganta causada pelo *Streptococcus pyogenes* e, se não for tratada adequadamente, com o tempo causa dores nas articulações e passa a destruir as válvulas do coração. A enfermidade atinge principalmente crianças e jovens entre 4 e 20 anos de idade, e possui fatores genéticos que geram susceptibilidade à doença. A inflamação pode distender e afrouxar as válvulas do coração, que perdem a funcionalidade, ou provocar uma calcificação, causando insuficiência da válvula cardíaca. Aproximadamente 200 mil pacientes têm surto reumático por ano no Brasil e 40% evoluem para a valvopatia crônica. No mundo, 600 milhões de pessoas têm infecções por *Streptococcus pyogenes*. Destes, cerca de 20 milhões desenvolvem doença reumática cardíaca (DRC) e 500 mil vão a óbito anualmente.

Depois de 20 anos de pesquisas e investimentos de R\$ 10 milhões, o Instituto do Coração (Incor), em São Paulo, deve testar em humanos a primeira vacina contra a febre reumática desenvolvida no Brasil. Os pesquisadores do Laboratório de Imunologia do Incor estão na fase de preparo da documentação para obter a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para os primeiros testes clínicos. O principal objetivo da vacina é prevenir a faringite por *Streptococcus pyogenes*, no entanto, os pesquisadores também trabalham com a possibilidade de prevenir a evolução da faringite para a doença reumática cardíaca. “Nosso grande desafio é não deixar que a vacina desencadeie a doença, pois será produzida com uma proteína da bactéria”, explica a vice-diretora do Laboratório de Imunologia do Incor, Luiza Guilherme, que também é livre docente de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

A meta é induzir uma resposta imune efetiva e eficaz contra



LUIZA GUILHERME

a instalação da infecção para evitar o desenvolvimento da doença. Para isso, os pesquisadores trabalham com a principal proteína do *Streptococcus pyogenes* do grupo A – proteína M – que se projeta à superfície da bactéria, impede a fagocitose e é altamente antigênica. O *Streptococcus pyogenes* do grupo A tem aproximadamente 200 variantes e a maioria pode causar doença reumática cardíaca, embora algumas cepas também provoquem infecções de pele e doenças invasivas em outros órgãos. Para identificar a região com potencial de proteção para a infecção e não indutora da doença, os cientistas colheram amostras de sangue de 900 indivíduos – controle e pacientes com DRC. “Os testes avançaram bastante. Avaliamos o potencial da vacina e obtivemos indução de resposta de anticorpos com títulos muito elevados em diferentes tipos de camundongo, e altas taxas de sobrevivência após o desafio com a bactéria. Além disso, os anticorpos dos animais imunizados apresentaram capacidade de inibir a adesão da bactéria *in vitro* em cultura de células de orofaringe, mimetizando a garganta”, conta.

O próximo passo é iniciar os testes em humanos e, para isso, os cientistas têm alguns desafios, como definir se a vacina será feita por síntese química ou proteína recombinante, além de captar recursos para a fabricação, que exige área específica e equipamentos sofisticados. Os testes clínicos de fase 1 e 2, para avaliar a segurança da vacina, devem envolver voluntários saudáveis e durar aproximadamente dois anos. As fases 3 e 4 avaliam eficácia antes dos testes em áreas endêmicas, que envolvem maior número de indivíduos e longo prazo. “A vacina, que deverá levar pelo menos 10 anos para chegar ao mercado, poderá evitar mortes e reduzir custos com cirurgias”, resume Luiza Guilherme. Dados de 2007 do Ministério da Saúde indicam gastos de R\$ 158 milhões com cirurgias cardíacas decorrentes de febre reumática.

